

51

Int. Cl.:

C 07 d, 49/34

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

12 p, 9

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 316 377

Aktenzeichen: P 23 16 377.1-44

Anmeldetag: 2. April 1973

Offenlegungstag: 17. Oktober 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 2-Arylamino-2-imidazolin-Derivaten und von deren Salzen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Lentia GmbH, Chem. u. pharm. Erzeugnisse - Industriebedarf, 8000 München

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Franzmair, Rudolf, Dr., Linz-Ebelsberg (Österreich)

56

Rechercheantrag gemäß § 28 a PatG ist gestellt

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DT-OS 1 670 162

DT-OS 2 136 325

OE-PS 266 826

GB-PS 1 230 482

DT 2316377

10.74 409 842/1082

16/90

BEST AVAILABLE COPY

2316377

1. Verfahren zur Herstellung von
2-Arylamino-2-imidazolin-Derivaten und von
deren Salzen

Aus den österreichischen Patentschriften Nr. 248 428, 250 344 und 250 345 ist bekannt, daß 2-Arylamino-2-imidazolinderivate, insbesondere die Verbindung 2-(2', 6'-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin, eine ausgeprägte hypertensive Wirkung besitzen. Der belgischen Patentschrift Nr. 741 947 kann ferner entnommen werden, daß dieselbe Wirkung auch bei Acylderivaten der obengenannten Verbindungen gefunden werden konnte, wobei darunter sowohl Acylderivate zu verstehen sind, die den Acylrest am Anilinstickstoff tragen, als auch solche, bei denen der Acylrest an das N₁-Atom des Imidazolinringes gebunden sein soll.

409842/1082

2316377

Zur Herstellung dieser Verbindungen sind zahlreiche Verfahren bekannt, die meist vom entsprechenden Anilinderivat einerseits und von Äthylendiamin andererseits ausgehen und über verschiedene, meist schwefelhaltige Zwischenprodukte führen.

So wird gemäß österreichischer Patentschrift Nr. 248 428 das substituierte Anilin zunächst in den entsprechenden Thioharnstoff und dieser in das Isothiuroniumsalz übergeführt, das mit Äthylendiamin unter Ringschluß und Abspaltung von Merkaptan umgesetzt wird. Dieser Umsatz, ausgehend von 2,6-Dichloranilin, gelingt aber gemäß dem in der Patentschrift angegebenen Beispiel nur mit einer Ausbeute von etwa 15 %.

Bei der in der österreichischen Patentschrift Nr. 250 344 beschriebenen direkten Umsetzung des substituierten Phenylthioharnstoffes mit Äthylendiamin unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff und Ammoniak beträgt die Ausbeute bei Verwendung von 2,6-Dichloranilin als substituiertes Anilin sogar nur etwa 5 %.

Schließlich kann gemäß österreichischer Patentschrift Nr. 250 345 auch ein substituiertes Phenylisothiocyanat mit Äthylendiamin kondensiert werden, worauf im entstandenen substituierten N-Phenyl-N'-(β -aminoäthyl)-thioharnstoff der Ring geschlossen wird. Die Ausbeute beträgt bei Verwendung von 2,6-Dichloranilin als substituiertes Anilin bei diesem Verfahren 5 bis 6 %, bezogen auf das substituierte Anilin und auch hier ist H_2S -Entwicklung in Kauf zu nehmen. Weitere Verfahren sind in den österreichischen Patentschriften Nr. 278 000, 278 776 und 284 838

409842/1082

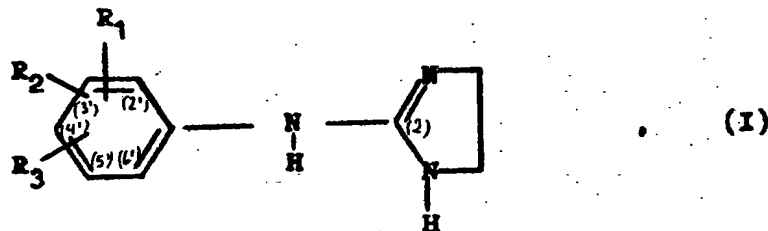
beschrieben, die zum Teil eine Verbesserung des Ringschlusses des substituierten Phenylisothioharnstoffes darstellen (österreichisches Patent Nr. 278 000), zum Teil aber auf den Einsatz schwefelhaltiger Verbindungen verzichten, indem substituierte Phenylguanidine (österreichisches Patent Nr. 278 776) oder entsprechend substituierte Isocyaniddihalogenidderivate (österreichisches Patent Nr. 284 838) eingesetzt werden. Bei diesen Verfahren liegt die Ausbeute, bezogen auf das zugrundeliegende Anilinderivat, zwar höher, beträgt aber auch zwischen 20 und 50 % der Theorie. Die Acylderivate dieser substituierten 2-Arylamino-2-imidazolin-Derivate werden gemäß belgischer Patentschrift Nr. 741 947 durch Acylierung der entsprechenden Arylamino-2-imidazoline erhalten, wobei gemäß Angabe in dieser Patentschrift je nach Natur der Arylimidazoline bzw. der Reaktionsfähigkeit des als Acylierungsmittel verwendeten Säurehalogenids der Acylrest einmal am Anilinstickstoff, einmal am Imidazolinstickstoff eingeführt wird.

Alle diese Verfahren haben gemeinsam, daß der Imidazolinrest erst durch Ringschluß nach Kondensation mit dem Anilinderivat gebildet wird. Es konnte nun im Gegensatz dazu gefunden werden, daß die Herstellung der bekannten und wertvollen substituierten 2-Arylamino-2-imidazolin-Derivate wesentlich einfacher und in ungleich besseren Ausbeuten möglich ist, wenn man das entsprechend substituierte Anilin mit einem 1-Acyl-imidazolidin-2-on kondensiert, wobei in einer überraschenden Reaktion Zwischenprodukte entstehen, die bei Neutralisation in wässrigen Medium in N-Acylderivate der 2-Arylamino-2-imidazoline übergehen. Sowohl diese, je nach Natur der Verbindung mehr oder weniger stabilen Zwischenprodukte, als auch die daraus herstellbaren N-Acylderivate lassen sich überraschenderweise sehr leicht, beispielsweise einfach

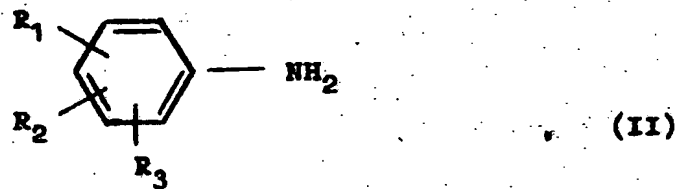
2316377

durch Kochen mit Alkoholen zu den entsprechenden freien Arylamino-2-imidazolidinen spalten, wobei Gesamtausbeuten bezogen auf Anilinderivat von über 70 % der Theorie erzielt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein neues und vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung der bekannten, pharmakologisch wirksamen 2-Arylamino-2-imidazolidin-Derivate der allgemeinen Formel I



in der R_1 , R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkoxyrest oder die Nitrogruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß immer mindestens einer der Reste R_1 , R_2 und R_3 ungleich Wasserstoff ist oder von deren Salzen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Anilinderivate der allgemeinen Formel



in der R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, mit 1-Acylimidazolidin-2-onen der allgemeinen Formel

(-/5)

409842/1082

2316377



(III)

in der R₅ den Rest einer aliphatischen oder araliphatischen Carbonsäure, die gegebenenfalls substituiert sein kann, oder einen Alkyl-, Aralkyl- oder Arylkohlensäurerest bedeutet in Gegenwart von mindestens 2 Mol Phosphoroxychlorid pro Mol des eingesetzten Anilinderivates der Formel II bei Temperaturen von Raumtemperatur bis maximal der Siedetemperatur des Phosphoroxychlorids umgesetzt, das nach Entfernen des Phosphoroxychlorids erhaltene Zwischenprodukt oder die durch Neutralisation derselben anfallenden Acylderivate der Verbindungen der Formel I durch Behandlung mit Alkoholen, Säuren oder alkalisch reagierenden Verbindungen spaltet und die erhaltenen Verbindungen der Formel I als freie Basen oder deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren isoliert.

In der Regel werden das Anilinderivat der Formel II und das 1-Acylimidazolidin-2-on in etwa äquimolaren Mengen eingesetzt. Es ist auch möglich, jeweils einen der Reaktionspartner in geringem Überschuß, beispielsweise von etwa 10 bis 20 %, bezogen auf die Menge des anderen Reaktionspartners anzuwenden. Auch bei einem erheblich größeren Überschuß verläuft die Reaktion prinzipiell in gleichem Sinne, doch muß mit gewissen Ausbeuteverlusten, beispielsweise einer Verminderung der Ausbeute auf rund 75 %, wegen platzgreifender Nebenreaktionen gerechnet werden.

2316377

Zweckmäßigerweise werden pro Mol Anilinderivat der Formel II mindestens 3 Mol Phosphoroxychlorid eingesetzt, weil dann optimale Reinheit der Endprodukte der Formel I erzielt wird. Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Verwendung von Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel für die Reaktionspartner. Es kann aber auch in inerten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise in Chlorkohlenwasserstoffen, als Reaktionsmedium gearbeitet werden.

Nach beendeter Umsetzung wird zweckmäßigerweise das überschüssige Phosphoroxychlorid entfernt, was bevorzugt durch Abdestillieren geschieht. Der saure Eindampfrückstand enthält dann ein phosphorhaltiges Zwischenprodukt, das in den meisten Fällen nicht isoliert werden kann und bei Behandlung mit Wasser in der Kälte, z.B. Eiswasser, rascher noch mit wässrig alkalischen Medien wie z.B. Natriumcarbonatlösungen oder verdünnter Natronlauge zu Acylderivaten der Verbindungen der Formel I gespalten wird. Diese Neutralisation kann sowohl durch direkte Zugabe des wässrigen Mediums zum Eindampfrückstand oder auch durch Auflösen desselben in einem organischen Lösungsmittel wie z.B. Methylenchlorid und Behandeln der Lösung mit gegebenenfalls eisgekühltem Wasser oder alkalischen Lösungen erfolgen.

Die Acylderivate der Verbindungen der Formel I, die bei der Neutralisation in fester Form anfallen, sind einheitliche, gut kristallisierte Produkte mit scharfem Schmelzpunkt, deren Struktur schwer eindeutig bestimmbar ist. Auf Grund von IR- und NMR-Spektrum kann in den meisten Fällen angenommen werden, daß der Acylrest an einem der beiden Stickstoffatome im Imidasolinring und nicht am Anilinstickstoff gebunden ist, im Gegensatz zu den meisten jener Verbindungen, die im belgischen Patent Nr. 741.947 beschrieben sind und

409842/1082

-/7

2316377

die dort mit wenigen Ausnahmen als Verbindungen bezeichnet werden, die den Acylrest am Anilinstickstoff tragen. In manchen Fällen, z.B. im Fall der Acetyl- und Phenacetylverbindung des 2-(2',6'-Dichlorphenylamino)-imidazolins kann daneben in wesentlich geringeren Mengen aus der Mutterlauge noch ein weiteres, leichter lösliches Acetyl- bzw. Phenacetyl-derivat isoliert werden, das ebenfalls den Acylrest an einem Imidazolinstickstoff gebunden enthält. Diese beiden gefundenen Acetyl- bzw. Phenacetyl-derivate sind auf Grund des IR- und NMR-Spektrums und der p_K -Werte nicht identisch mit den nach dem Verfahren der belgischen Patentschrift 741.947 erhaltenen Acetyl- bzw. Phenacetyl-derivaten des 2-(2',6'-Dichlorphenylamino)-imidazolins, obwohl dort dem Phenacetyl-derivat eine andere Struktur zugeordnet wird als dem Acetyl-derivat. Die schwerer löslichen, das Hauptprodukt des erfindungsgemäßen Verfahrens darstellenden Acyl-derivate lassen sich leicht zu den Verbindungen der Formel I spalten, was erfindungswesentlich ist. Diese Acyl-derivate der Verbindungen der Formel I zeigen alle, wenn auch verschieden stark, ebenso eine blutdrucksenkende und zentraldämpfende Wirkung, wie sie von den Verbindungen der Formel I bekannt ist.

Die Abspaltung der Acylgruppe zwecks Herstellung von Verbindungen der Formel I gelingt sowohl mit Säuren, und zwar Mineralsäuren oder organischen Säuren wie z.B. Essigsäure, als auch mit alkalisch reagierenden Agentien, wie Natronlauge, Kalilauge, Soda, Ammoniak, primären, sekundären oder tertiären Aminen wie Alkylaminen z.B. n-Butylamin, Äthanolamin, Benzylamin oder Piperidin oder Alkalialkoholaten. Dabei kann in manchen Fällen das zur Spaltung verwendete Mittel ohne Verwendung eines Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels einwirken, z.B. bei Spaltung mit verdünnten Säuren oder Laugen oder mit organischen Aminen. In Fällen, wo das spaltende Mittel fest ist oder sich die Verbindung der Formel I mit R_4 ungleich

Wasserstoff zu wenig löst, empfiehlt sich der Zusatz eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels. In den meisten Fällen empfiehlt es sich, die Verseifung in der Wärme z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, zweckmäßigerweise bei Siedetemperatur des Reaktionsmediums durchzuführen, um allzulange Reaktionszeiten zu vermeiden. Die Erhitzungsdauer beträgt dann meist mehr als 1 Stunde, zweckmäßigerweise mehrere Stunden.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Abspaltung des Acylrestes mit niedrigen aliphatischen Alkoholen, und zwar vorzugsweise mit primären Alkoholen, möglich ist und besonders günstig verläuft. In der Regel empfiehlt es sich, die Acylverbindungen in dem Alkohol zu lösen und am Rückfluß zu kochen. Die Spaltung ist bei dieser Arbeitsweise sehr schonend, die Ausbeute beträgt über 90 % und es entstehen praktisch keine Nebenprodukte.

Für das Gelingen des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es nicht nötig, die Acylverbindungen herzustellen. Es genügt, wenn das überschüssige Phosphoroxychlorid vom Reaktionsprodukt der Kondensation durch Abdestillieren entfernt wird, worauf man dem Eindampfrückstand, der das phosphorhaltige Zwischenprodukt enthält, direkt das spaltende Agens zusetzt. Das nach erfolgter Spaltung erhaltene Endprodukt wird trotzdem völlig rein gewonnen und die Gesamtausbeute, bezogen auf das Anilinderivat der Formel II, kann dadurch noch erhöht werden.

Diese "Hintopfreaktion" hat sich speziell für die Herstellung des bekannten Wirkstoffes 2-(2',6'-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin bewährt, der durch dieses neue Verfahren auf besonders einfache Weise und in besseren Ausbeuten als bisher zugänglich geworden ist.

-/9

409842/1082

Die Isolierung der Reaktionsprodukte kann entweder direkt als Base oder nach Ansäuern in Form von Salzen erfolgen. Wird z.B. die Abspaltung der Acylgruppe mit Säuren durchgeführt, so fällt in vielen Fällen das Salz, z.B. das Hydrochlorid, aus der wässrigen Lösung als Kristallisat aus und kann durch Abfiltrieren gleich in reinem Zustand erhalten werden.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten 1-Acyl-imidazolidin-2-one der Formel III sind mit einigen wenigen Ausnahmen neu. Sie können durch Acylierung von Äthylenharnstoff in einer Stufe mit Ausbeuten bis zu 80 % erhalten werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll anhand folgender Beispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1:

217,3 g 1-Acetyl-imidazolidin-2-on (10 % Überschuß) werden mit 250 g 2,6-Dichloranilin und 2245 ml POCl_3 68 Stunden bei 50°C gerührt. POCl_3 wird im Vakuum möglichst vollständig abgezogen, der Rückstand mit 10 kg Eis versetzt und unter Eiskühlung mit 25%iger Natronlauge alkalisch gestellt. Dann wird dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten Extrakte werden einmal mit 1 n NaOH und zweimal mit H_2O gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft; Ausbeute an 1-Acetyl-2-(2, 6'-dichlorphenylamine)-2-imidazolin 403,0 g, das sind 92,5 % der Theorie, bezogen auf 2,6-Dichloranilin.

Umkristallisation aus Toluol ergibt 337,0 g der reinen 1-Acetylverbindung (80,3 % der Theorie vom Fp: $164 - 167^\circ \text{C}$).

Analyse (ber. + 0,1 Mol H_2O) $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

ber.: C 48,24 H 4,12 N 15,34 O 6,42 Cl 25,88

gef.: 48,4 4,1 15,1 6,3 25,7

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Acetyl-imidazolidin-2-on wird durch Acetylierung von Äthylenharnstoff durch Kochen in Essigsäureanhydrid erhalten.

Fp: $184 - 186^\circ \text{C}$

337,0 g der 1-Acetylverbindung werden in 4 l CH_3OH 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Methanol wird im Vakuum abgezogen, der bräunliche ölige Rückstand wird in 1,3 l Äthanol gelöst, mit etwa 2 g Aktivkohle versetzt, 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird auf 0°C gekühlt, mit 20 %iger alkoholischer HCl tropfenweise unter Rühren versetzt (300 ml) und danach wird mit 1,8 l Äther die Fällung vervollständigt. Es wird noch 20 Minuten bei 0°C gerührt, filtriert, mit Äthanol/Äther gewaschen und getrocknet.

-/11

409842/1082

2316377

Ausbeute: 313,1 g (d.s. 94,9 % der Theorie) an 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin-hydrochlorid.

Gesamtausbeute, bezogen auf 2,6-Dichloranilin, demnach 76,2 % der Theorie. Fp: 304 - 310° C (Zersetzung)

Analyse (berechnet auf 0,1 Mol H₂O) C₉H₉Cl₂N₃.HCL

ber.: C 40,28 H 3,82 N 15,66 O 0,61 Cl 39,63

40,4 3,7 15,7 0,7 (=Δ) Cl 39,5

Beispiel 2:

544,3 mg (2 Mol) der nach Beispiel 1 hergestellten 1-Acetylverbindung werden in 8 ml 1n Salzsäure 4,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur gebracht und 16 Stunden bei dieser Temperatur stehen gelassen, wobei ein Kristallisat anfällt. Dieses wird filtriert, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 355 mg 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin-hydrochlorid, das sind 66,5 % der Theorie.

Fp: 304 - 310°C (Zersetzung)

Beispiel 3:

5,0 g der 1-Acetylverbindung, hergestellt nach Beispiel 1, werden 15 Stunden in Äthanol unter Rückfluß gekocht. Im Vakuum wird eingedampft, 25 ml Äthanol zugegeben und die resultierende Lösung auf 0°C gekühlt. Alkoholische Salzsäure wird dieser Lösung bis zur sauren Reaktion zugeführt, mit 25 ml Äther das Hydrochlorid gefällt, 2,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, filtriert, mit Äthanol/Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3,80 g 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin-hydrochlorid, das sind 77 % der Theorie.

Fp: 304 - 310°C (Zersetzung)

-/12

409842/1082

ORIGINAL INSPECTED

2316377

Beispiel 4:

5,0 g der 1-Acetylverbindung gemäß Beispiel 1 werden in 50 ml n-Butanol 15 Stunden auf 95°C gehalten. Nach Aufarbeitung wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man 4,18 g 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin-hydrochlorid, das sind 84,8 % der Theorie.

Fp: 304 - 310°C (Zersetzung)

Beispiel 5:

0,23 g Na werden in 100 ml CH₃OH gelöst, dazu werden 2,72 g der 1-Acetylverbindung gemäß Beispiel 1 gefügt und das Gemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Methanol wird im Vakuum vollständig abgezogen, der Rückstand wird mit Wasser versetzt, dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die CH₂Cl₂-Phase mit H₂O neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 15 ml Äthanol gelöst und mit 20 %iger alkoholischer Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion versetzt. Nach Zufügen von 100 ml Äther tritt Kristallisation ein. Man läßt 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen, filtriert, wäscht das Kristallisat mit Äthanol/Äther und Äther und trocknet. Man erhält so 2,36 g 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin-hydrochlorid (88,5 % der Theorie).

Fp: 304 - 310°C (Zersetzung)

Die Substanz fällt analysenrein an.

Beispiel 6:

2,72 g der 1-Acetylverbindung gemäß Beispiel 1 werden in 50 %iger Essigsäure 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend vollständig eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Äthanol gelöst, mit Äthanolischer Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion versetzt, 50 ml Äther werden zugefügt und das Gemisch wird einige Zeit bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird filtriert, das Kristallisat mit Äther

409842/1082

2316377

gewaschen und getrocknet. Man erhält so 2,55 g 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin-HCl, das sind 95,9 % der Theorie.

Die Substanz ist analysenrein.

Beispiel 17:

1,0 g der 1-Acetylverbindung gemäß Beispiel 1 werden in 15 ml Piperidin gelöst und 22 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird 2 mal mit je 15 ml absolutem Toluol versetzt und jeweils eingedampft. Der erhaltene kristalline Rückstand wird in 10 ml Äthanol gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 20 %iger Äthanolischer Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion versetzt, durch Zusatz von 12 ml Äther das Hydrochlorid gefällt und einige Zeit bei 0°C belassen. Das Kristallisat wird filtriert, mit wenig Äthanol/Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute an 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin-hydrochlorid: 882 mg (das sind 90,8 % der Theorie) vom Fp: 304 - 310°C. Das Material ist analysenrein.

Beispiel 8:

8,1 g 2,6-Dichloranilin werden mit 7,05 g 1-Acetylimidazolidin-2-on in 72,8 ml POCl₃ 72 Stunden bei 50°C gerührt. Das überschüssige POCl₃ wird im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand wird in 500 ml CH₃OH gelöst, im Vakuum auf etwa 100 ml eingeeengt und 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, langsam unter Rühren mit 400 ml Äther versetzt, einige Zeit bei Raumtemperatur stehen gelassen und abfiltriert, das Kristallisat mit Äthanol/Äther und Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute an 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin-hydrochlorid 10,5 g, das sind 78,8 % der Theorie. Fp: 304 - 310°C (Zersetzung)

-/14

409842/1082

Beispiel 9:

8,1 g 2,6-Dichloranilin und 9,45 g 1-Carboäthoxy-imidasolidin-2-on (Fp: 123 - 126°C) (10 % Überschuss) werden in 74 ml POCl₃ bei 50°C 60 Stunden gerührt. Das überschüssige POCl₃ wird dann im Vakuum abdestilliert, und der zähe Rückstand wird in ein Gemisch aus 70 ml 40%iger NaOH und 500 g Eis eingetragen. Die erhaltene Lösung wird dreimal mit Äther/Äthylacetat extrahiert, die organischen Phasen neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultieren 14,46 g zähes Öl, das in 200 ml Methanol gelöst und 6 Stunden am Rückfluß gekocht wird. Das Methanol wird im Vakuum abgezogen und der harzige Rückstand in 50 ml Äthanol heiß gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 11 ml 21 %iger Äthanolischer Salzsäure versetzt. Mit 100 ml Äther wird das Hydrochlorid gefällt, 1/2 Stunde bei 0°C belassen, filtriert, mit Äthanol/Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 10,46 g an 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidaxolin-hydrochlorid, das sind 78,6 % der Theorie. Fp: 304 - 310°C. Das Material ist analysenrein.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Carboäthoxy-imidasolidin-2-on wird durch Acylierung von Äthylenharnstoff mit Chlorkohlensäureäthylester in Pyridin bei 60°C erhalten. Fp: 124 - 126°C.

Beispiel 10:

16,2 g 2,6-Dichloranilin werden mit 15,63 g 1-Propionyl-imidasolidin-2-on (10 % Überschuss) in 146 ml POCl₃ unter Rühren 70 Stunden bei 50°C gehalten. Danach wird das überschüssige POCl₃ im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Eis/H₂O bis zur vollständigen Lösung versetzt. Danach

- 15 -

2316377

wird unter Eiskühlung mit 4n NaOH alkalisch gestellt und viermal mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der farblose Rückstand wird in 100 ml Isoprepanol in der Hitze gelöst, abgekühlt, wobei sich ein farbloses Kristallisat abscheidet. Dieses wird filtriert, mit wenig Isoprepanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute an Propionylderivat des 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin = 24,6 g, das sind 86,0 % der Theorie.

Fp: 143 - 146°C

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

ber.: C 50,37 H 4,58 N 14,68 O 5,59 Cl 24,78

gef.: 50,4 4,7 14,8 5,8 24,5

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Propionyl-imidazolidin-2-on wird durch Umsetzen von Äthylenharnstoff mit Propionsäureanhydrid unter Kochen erhalten. Es besitzt einen Fp von 151 - 154°C.

6,0 g dieser Propionylverbindung werden 5,5 Stunden in 100 ml CH_3OH zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der farblose, harzige Rückstand wird in 30 ml Äthanol heiß gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 5 ml 20 %iger Äthanolischer Salzsäure versetzt und die entstandene Fällung des Hydrochlorids mit 70 ml Äther vervollständigt. Es wird filtriert, mit Äthanol/Äther und Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute an 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin.HCl = 4,95 g, das sind 88,8 % der Theorie.

Die Substanz fällt analysenrein an.

Beispiel 11:

16,3 g 2,6-Dichloranilin und 17,18 g 1-n-Butyrylimidazolidin-2-on (10 % Überschuß) werden mit 146 ml POCl_3

-/16

409842/1082

2316377

völlig analog Beispiel 10 umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute an Butyrylderivat des 2-(2',6'-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin 23,95 g, das sind 80 % der Theorie.

Zur Analyse wird aus Cyclohexan unkristallisiert und 8 Stunden bei 80°C und 0,1 Torr getrocknet.

Fp: 107 - 108°C

Analyse: $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O$

ber.:	C 52,01	H 5,03	N 13,99	O 5,32	Cl 23,62
gef.:	52,3	5,1	13,7	5,3	23,9

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-n-Butyrylimidazolidin-2-on wurde durch Umsetzung von Äthylenharnstoff mit n-Buttersäure-anhydrid in Pyridin unter Rückfluß erhalten. Fp: 98 - 102°C.

25,0 g dieser Butyrylverbindung werden in 150 ml CH_3OH 6 Stunden gekocht. Aufarbeitung analog Beispiel 10.

Ausbeute an 2-(2',6'-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid 17,65 g, das sind 80 % der Theorie.

Beispiel 12:

16,2 g 2,6-Dichloranilin und 24,2 g 1-Benzoyloxycarbonyl-imidazolidin-2-on werden in 146 ml $POCl_3$ analog Beispiel 10 umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute 34,0 g an Benzoyloxycarbonylderivat des 2-(2',6'-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin, das sind 93,6 % der Theorie in Form eines zähen, nicht kristallisierenden Harzes. Aus einer geringen Menge dieses Harzes wird ein Pikrat hergestellt. Fp: 193 - 200°C

Analyse: $C_{23}H_{20}Cl_2N_6O_9$

ber.:	C 46,40	H 3,38	N 14,11	O 24,18	Cl 11,91
gef.	46,7	3,1	14,3	24,0	12,0

-/17

409842/1082

2316377

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-Benzylloxycarbonyl-imidazolidin-2-on wird durch Umsetzung von Äthylenharnstoff mit Carbobenzoxychlorid in Pyridin bei Raumtemperatur erhalten.

Fp: 188 - 190°C.

33,0 g dieser Benzylloxycarbonylverbindung werden, wie in Beispiel 10 beschrieben, mit Methanol gespalten und aufgearbeitet. Es resultiert analysenreines 2-(2',6'-Dichlorphenylamino-2-imidazolin.HCl vom Fp: 304 - 310°C (Zersetzung).

Beispiel 13:

8,1 g 2,6-Dichloranilin werden mit 11,30 g 1-Phenylacetyl-imidazolidin-2-on (10 % Überschus) in 73 ml POCl₃, wie in Beispiel 10 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 15,0 g 1-Phenylacetyl-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin vom Fp: 170°C = 78 % der Theorie.

Analyse: C₁₇H₁₅Cl₂N₃O

ber.: C 58,63 H 4,34 N 12,07 O 4,59 Cl 20,36

gef.: 59,0 4,3 12,0 4,3 20,5

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Phenyl-acetyl-imidazolidin-2-on wird durch Umsetzung von Äthylenharnstoff mit Phenylacetylchlorid und Antipyrin durch Zusammenschmelzen bei 90°C erhalten.

Fp: 112 - 114°C.

5,00 g dieser 1-Phenylacetylverbindung werden in 50 ml Methanol 17 Stunden am Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie in Beispiel 12 beschrieben.

Ausbeute 3,6 g an 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin.HCl, das sind 94,7 % der Theorie, analysenrein.

Beispiel 14:

3,48 g dieser 1-Phenylacetylverbindung hergestellt nach

2316377

Beispiel 13 werden in 50 ml n-Butylamin 5 Stunden rück-
flußgekocht. Dann wird im Vakuum vollständig eingedampft;
der Rückstand wird zweimal mit jeweils 20 ml Benzol ver-
setzt und jeweils zur Trockene eingedampft. Der farblose,
kristalline Rückstand wird in 25 ml Äthanol gelöst, in der
Kälte mit 20 Xiger alkoholischer Salzsäure versetzt, 50 ml
Äther werden zugefügt und das Gemisch wird einige Zeit bei
0°C gehalten. Dann wird das Kristallisat abfiltriert, mit
Äthanol/Äther gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,54 g 2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imida-
zolin.HCl, das sind 92,1 % der Theorie; analysenrein.

Beispiel 15:

16,2 g 2,6-Dichloranilin und 17,2 g 1-Isobutyrylimidazoli-
din-2-on werden mit 146 ml POCl₃ wie in Beispiel 10 be-
schrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Umkristallisation
des erhaltenen Rohproduktes aus i-Propanol ergibt 27,6 g
(90,0 % der Theorie).

Fp: des so erhaltenen Isobutyrylderivates des 2-(2',6'-Di-
chlorphenylamine)-2-imidazolins: 162 - 164°C (subl. ab 110°C).

Analyse: C₁₃H₁₅Cl₂N₃O

ber.: C 52,01 H 5,04 Cl 23,62 N 13,99 O 5,32

gef.: 52,4 5,1 23,6 13,7 5,2

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Isobutyryl-imida-
zolidin-2-on wird durch Umsatz von Äthylenharnstoff mit
Isobuttersäurechlorid und Antipyrin bei 90°C hergestellt.
Fp: 110 - 112°C.

Beispiel 16:

3,2 g 2,6-Dichloranilin und 3,4 g 1-Cyclopropylcarbonyl-
imidazolidin-2-on werden in 29 ml POCl₃ wie in Beispiel 10
beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 3,15 g des Cyclopropylcarbonylderivates des
2-(2',6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolins, das sind 86,4 %

der Theorie; aus 1-Propanol

Fp: 147 - 149°C

Analyse: $C_{13}H_{13}Cl_2N_3O$ (Ber. + 0,1 Mol Wasser)

ber.: C 52,08 H 4,43 Cl 23,65 N 14,02 O 5,87

gef.: 52,2 4,4 23,7 13,9 6,0

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Cyclopropylcarbonyl-imidazolidin-2-on wird durch Umsatz von Cyclopropylcarbonylsäurechlorid mit Äthylengharnstoff in Pyridin bei Raumtemperatur hergestellt. Fp: 147 - 154°C.

1,49 g der so erhaltenen Cyclopropylcarbonylverbindung werden in 30 ml Methanol 25 Stunden rückflußgekocht. Dann wird, wie in Beispiel 10 beschrieben, aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,15 g an 2-(2', 6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin.HCl, das sind 83 % der Theorie analysenreines Material.

Beispiel 17:

8,1 g 2,6-Dichloranilin und 11,1 g 1-Phenoxyacetyl-imidazolidin-2-on werden in 75 ml $POCl_3$ bei 80°C gerührt.

Dann wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und bei 0°C unter Rühren in eine Lösung von 80 g Kaliumbicarbonat in 500 ml Wasser getropft. Dann werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallinische Rückstand wird aus sehr wenig Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute an Phenoxyacetylderivat des 2-(2', 6'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin = 15,36 g, das sind 84,5 % der Theorie.

Fp: 175 - 178°C.

Analyse: $(C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_2; 364,239)$ berechnet auf 0,3 mol Wasser

ber.: C 55,26 H 4,25 N 11,37 O 9,95 Cl 19,18

gef.: 54,8 4,3 11,4 9,8 19,4

409842/1082

-/20

ORIGINAL INSPECTED

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Phenoxyacetyl-imidazolidin-2-on kann durch Umsetzung von Äthylenharnstoff mit Phenoxyacetylchlorid bei 130°C ohne Solvens hergestellt werden.
Fp: 188 - 190°C.

2,0 g der so erhaltenen Phenoxyacetylverbindung werden mit 40 ml Methanol, wie in Beispiel 10 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,23 g an 2-(2',6'-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin.HCl, das sind 88,2 % der Theorie analysenreines Material.

Beispiel 18:

16,2 g 2,6-Dichloranilin und 20,62 g 1-Carbophenoxy-imidazolidin-2-on werden in 146 ml POCl₃, wie in Beispiel 16 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 29,1 g an 1-Carbophenoxy-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolin, das sind 83 % der Theorie.

Fp: 152 - 155°C.

Analyse: C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₂

ber.: C 54,87 H 3,74 Cl 20,24 N 12,00 O 9,13

gef.: 55,2 3,8 20,2 11,9 9,3

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Carbophenoxy-imidazolidin-2-on wird durch Umsetzung von Äthylenharnstoff mit Chlorkohlensäurephenylester mit Antipyrin bei 90°C hergestellt.

Fp: 175 - 183°C.

3,5 g 1-Carbophenoxy-2-(2',6'-dichlorphenylamino)-2-imidazolidin werden in einem Gemisch aus 25 ml Dioxan und 25 ml 10 %iger Essigsäure 6 Stunden rückflußgekocht. Anschließend wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit 4 n NaOH alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit wenig Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das farblose Kristallisat wird in Äthanol gelöst, auf 0°C gekühlt, mit alkoholischer Salzsäure ange-

säuert und mit ca. 50 ml Äther die beginnende Kristallisation vervollständigt. Es wird abfiltriert und mit Äthanol/Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,20 g, das sind 83 % der Theorie. Das Material ist analysenrein.

Beispiel 19:

8,1 g 2,4-Dichloranilin (0,05 Mol) und 7,8 g 1-Propionyl-imidazolidin-2-on werden in 72 ml POCl_3 73 Stunden bei 60°C gerührt. Dann wird das POCl_3 im Vakuum entfernt, der Rückstand in 80 ml Methylenchlorid gelöst, 80 g Eis zugefügt und 30 Minuten heftig geschüttelt. Danach wird mit 40 %iger Natronlauge alkalisiert, weitere 10' geschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchloridphasen mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 12,33 g Propionylderivat des 2-(2',4'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolins, das sind 86,2 % der Theorie als kristallinen Rückstand. Zur Analyse wird aus i-Propanol umkristallisiert. Fp: $129 - 131^\circ\text{C}$.

Analyse: ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$; 286,167)

ber.:	C 50,37	H 4,58	N 14,68	O 5,59	Cl 24,78
gef.:	50,5	4,5	14,4	5,8	24,5

2,86 g (0,01 Mol) dieser Propionylverbindung werden in 30 ml Methanol 13 Stunden rückflußgeköcht. Danach wird im Vakuum eingedampft, wobei 2,30 g, das sind 88,5 % der Theorie, 2-(2',4'-Dichlorphenylamine)-2-imidazolin als kristalliner Rückstand resultiert. Zur Analyse wird aus wenig Toluol umkristallisiert. Fp: $138 - 139^\circ\text{C}$.

Analyse: ($\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3$; 230,102)

ber.:	C 46,98	H 3,97	N 18,24	Cl 30,81
gef.:	46,6	3,9	17,8	30,9

Beispiel 20:

12,75 g o-Chloranilin und 14,09 g 1-Acetyl-imidazolidin-2-on werden in 144 ml POCl_3 71 Stunden bei 60°C gerührt. Es wird wie in Beispiel 19 beschrieben aufgearbeitet und man erhält 15,45 g, das sind 65,3 % des Acetylderivates von 2-(2'-Chlorphenylamine)-2-imidazolin als kristallines Produkt, das zur Analyse aus i-Propanol und Toluol umkristallisiert wird.

Fp: $142 - 143^\circ\text{C}$

Analyse: $(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}; 237,688)$

ber.: C 55,59 H 5,08 N 17,68 O 6,73 Cl 14,92

gef.: 55,7 5,1 17,5 7,3 14,6

2,37 g der Acetylverbindung werden in 30 ml Methanol 13 Stunden rückflußgekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und man erhält 1,80 g (92,3 % der Theorie) 2-(2'-Chlorphenylamine)-2-imidazolin als kristallinen Rückstand. Zur Analyse wird aus Toluol umkristallisiert.

Analyse: $(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_3; 195,650)$ Fp: $130 - 133^\circ$

ber.: C 55,25 H 5,17 Cl 18,11

gef.: 55,1 5,2 18,2

Beispiel 21:

5,02 g 2,6-Dibromanilin und 2,82 g 1-Acetyl-imidazolidin-2-on werden in 36 ml POCl_3 66 Stunden bei 70°C gerührt. Das POCl_3 wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 70 ml Methylenchlorid gelöst, mit etwa 70 g Eis versetzt, 45 Minuten geschüttelt, unter Zugabe von weiteren 30 g Eis mit 40 %iger Natronlauge versetzt und 15 Minuten geschüttelt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 7,13 g kristallinen Rückstand, der aus Iso-propanol umkristallisiert wird. Ausbeute 5,56 g (77,1 %

2316377

der Theorie) an 1-Acetyl-2-(2',6'-dibromphenylamine)-
-2-imidazolin.

Fp: 182 - 185°C

Analyse: (C₁₁H₁₁Br₂N₃O; 361, 050) ber. auf 0,1 Mol Wasser

ber.: C 36,41 H 3,09 N 11,58 O 4,86 Br 44,05

gef.: 36,3 3,0 11,2 4,9 44,2

1,80 g 1-Acetyl-2-(2',6'-dibromphenylamine)-2-imidazolin
werden in 20 ml Methanol 6 Stunden rückflußgeköcht.

Dann wird eingedampft, der Rückstand in 15 ml Äthanol
heiß gelöst, auf 0°C gekühlt und 1,5 ml 20 %ige Ätha-
nolische Salzsäure und 20 ml Äther zugefügt. Die ent-
standene Fällung wird abfiltriert und mit Äthanol/Äther
gewaschen. Ausbeute 1,50 g (84,6 % der Theorie) 2-(2',6'-Di-
bromphenylamine)-2-imidazolin.HCl

Das Material ist analysenrein. Fp: 301 - 306°C (unter
Zersetzung)

Analyse: (C₉H₁₀Br₂ClN₃; 355,470)

ber.: C 30,42 H 2,84 N 11,82 Cl 9,98

gef.: 30,6 2,9 11,5 9,9

Beispiel 22:

13,81 g o-Nitroanilin und 14,09 g 1-Acetyl-imidazoli-
din-2-on werden in 144 ml POCl₃ 69 Stunden bei 50°C
gerührt. Im Vakuum wird das überschüssige POCl₃ entfernt,
der Rückstand wird in 200 ml Methylenchlorid gelöst, 100 g
Eis werden zugefügt und das Gemisch wird 15 Minuten ge-
schüttelt. Weitere 50 g Eis anschließend zugefügt, das
Gemisch wird mit 40 %iger Natronlauge alkalisiert, 30
Minuten gerührt und die Phasen werden getrennt. Die
wässrige Phase wird noch zweimal mit Methylenchlorid
extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser
neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und ein-

-/24

409842/1082

gef.: 53,5 4,9 22,4 19,1

gef.: 52,5 5,0 27,4 15,3

12,1 g 2,6-Dimethylanilin und 14,09 g 1-Acetyl-imidazolidin-2-on werden mit 145 ml POCl_3 16 Stunden bei 50°C gerührt. Im Vakuum wird das überschüssige POCl_3 entfernt, der Rückstand in 300 ml Methylenchlorid gelöst, und langsam unter heftigem Rühren zu einer Suspension von 70 g Natriumbicarbonat in 300 ml Wasser zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird noch 1,5 Stunden weitergerührt, dann werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird noch dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (18,81 g) wird in 150 ml Methanol 32 Stunden rückflußgeköcht, zur Trockene eingedampft, mit Äther angerieben, filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 9,15 g (48,4 % der Theorie) 2-(2',6'-Dimethylphenylamine)-2-imidazolin. Zur Analyse wird aus Benzol:Cyclohexan (2:3) umkristallisiert.

40984271082

2316377

Fp: 155 - 156°C

Analyse: (C₁₁H₁₅N₃ ; 189,243)

ber.: C 69,82 H 7,99 N 22,19

gef.: 69,8 8,0 22,2

Beispiel 24:

14,1 g 2-Chlor-6-methyl-anilin werden mit 14,09 g 1-Acetyl-imidazolidin-2-on und 146 ml POCl₃ 70 Stunden bei 50°C gerührt, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Methylenchlorid versetzt und mit 100 g Eis 30 Minuten geschüttelt. Sodann wird mit 40 %iger Natronlauge alkalisiert, mit Methylenchlorid dreimal extrahiert (insgesamt 700 ml), die Methylenchloridlösung mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 250 ml Äther in der Wärme gelöst, vom Unlöslichen wird abfiltriert. Die Ätherische Lösung wird dreimal mit je 70 ml und zweimal mit je 40 ml 2 %iger Essigsäure extrahiert, dann mit 4 n NaOH alkalisiert, gekühlt, das erhaltene Kristallisat wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 15,6 g des Acetylderivates des 2-(2'-Chlor-6'-methyl-phenylamino)-2-imidazolin, das sind 62,1 % der Theorie. Zur Analyse wird aus wenig Isopropanol unkristallisiert und bei 80°C und 0,01 Torr über Silicagel getrocknet.

Analyse: (C₁₂H₁₄N₃OCl; 251,715)

ber.: C 57,26 H 5,61 N 16,68 O 6,37 Cl 14,08

gef.: 57,6 5,7 16,7 6,1 14,1

5,04 g Acetylverbindung werden 10 Stunden in Methanol rückflußgekocht, der kristalline Rückstand wird aus 1-Propanol unkristallisiert. Ausbeute: 3,29 g 2-(2'-Chlor-6'-methyl-phenylamino)-2-imidazolin, das sind 78,9 % der Theorie.

Fp: 143 - 146°C

Analyse: (C₁₀H₁₂N₃Cl)

ber.: C 57,33 H 5,77 N 20,00 Cl 16,90

gef.: 57,1 5,9 19,8 16,9

409842/1082

-/26

2316377

Beispiel 25:

15,6 g 1-Propionyl-imidazolidin-2-on und 12,3 g o-Anisidin werden in 146 ml POCl_3 71 Stunden bei 50°C gerührt. Die braune Lösung wird im Vakuum eingedampft, mit Methylenchlorid aufgenommen und mit Bis 30 Minuten geschüttelt. Dann wird mit 40 %iger Natronlauge alkalisiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch mit zweimal je 400 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridlösungen werden mit kalt gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rot gefärbte, teilweise kristalline Rückstand wird in 300 ml Isopropanol heiß gelöst, in der Hitze filtriert und abgekühlt. Das erhaltene Kristallinat wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute 11,7 g Propionylderivat des 2-(2'-Methoxyphenylamino)-2-imidazolidin, das sind 47,4 % der Theorie.

Fp: $158 - 164^\circ\text{C}$.

Analyse: ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$; 247,300) berechnet auf 0,2 Mol H_2O

ber.: C 62,25 H 6,99 N 16,75 O 14,02

gef.: 62,2 7,0 16,6 13,9

4,94 g der Propionylverbindung werden in Methanol 12 Stunden rückflußgekocht. Der Rückstand wird in 10 ml Äthanol heiß gelöst, mit alkoholischer Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und 10 ml Äther zugefügt, wobei sich ein Kristallinat abscheidet. Ausbeute 2,30 g 2-(2'-Methoxyphenylamino)-2-imidazolin, das sind 51 % der Theorie.

Das Kristallinat wird in Chloroform aufgenommen, einmal mit verdünnter Natronlauge gut geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der farblose Rückstand wird in ca. 100 ml Cyclohexan aufgeköcht, abgekühlt, filtriert, mit Cyclohexan gewaschen. Zur Analyse wird aus Benzol:Cyclohexan (1:1) unkristallisiert.

-/27

409842/1082

LENTIA GMBH
Königsplatz 1, 8 München 2, Sonnenburgerstraße 39
Telefon 554481/82 FS-Nr. 652/3876

- 27 -

2316377

Fp: 120 - 122°C

Analyse: (C₁₀H₁₃N₃O; 191, 235)

ber.: C 62,82 H 6,85 N 21,98 O 8,37

gef.: 62,8 6,9 21,9 8,7

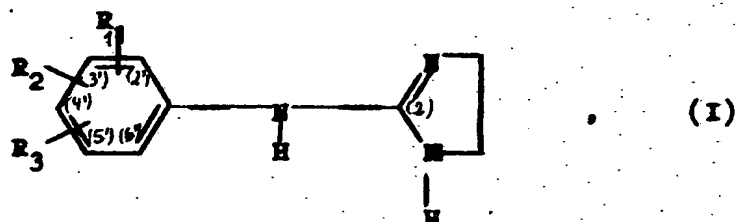
-/28

409842/1082

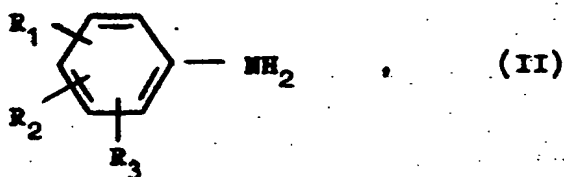
2316377

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Arylamino-2-imidazolidin-Derivaten der allgemeinen Formel



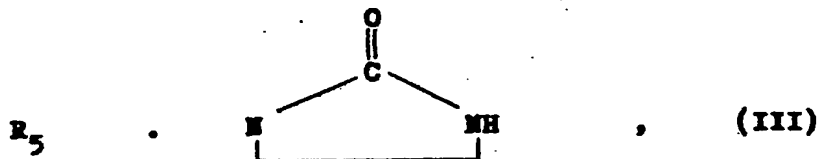
in der R_1 , R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkoxyrest oder die Nitrogruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß immer mindestens einer der Reste R_1 , R_2 und R_3 ungleich Wasserstoff ist, oder von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Anilinderivate der allgemeinen Formel



409842/1082

2316377

in der R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, mit 1-Acyl-imidazolidin-2-onen der allgemeinen Formel



in der R_5 den Rest einer aliphatischen oder araliphatischen Carbonsäure, die gegebenenfalls substituiert sein kann, oder einen Alkyl-, Aralkyl- oder Arylkohlensäurerest bedeuten, in Gegenwart von mindestens 2 Mol Phosphoroxychlorid pro Mol des eingesetzten Anilinderivates der Formel II bei Temperaturen von Raumtemperatur bis maximal der Siedetemperatur des Phosphoroxychlorids umgesetzt, das nach Entfernen des Phosphoroxychlorids erhaltene Zwischenprodukt oder die durch Neutralisation derselben anfallenden Acylderivate der Verbindungen der Formel I durch Behandlung mit Alkoholen, Säuren oder alkalisch reagierenden Verbindungen spaltet und die erhaltenen Verbindungen der Formel I als freie Basen oder deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren isoliert.

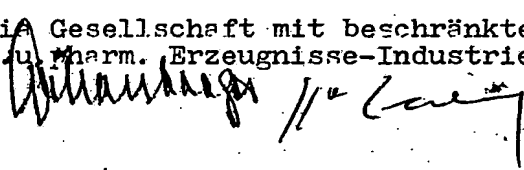
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß pro Mol Anilinderivat der Formel II mehr als 3 Mol Phosphoroxychlorid zur Anwendung kommen.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in überschüssigen Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel durchgeführt wird.

409842/1082

2316377

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Spaltung des Zwischenproduktes oder der Acylderivate durch Behandeln mit niedrigen aliphatischen, vorzugsweise primären Alkoholen unter Erwärmen vorgenommen wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von 2-(2'-6'-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin und von dessen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß 2,6-Dichloranilin mit 1-Acyl-imidazolidin-2-onen der allgemeinen Formel III in Gegenwart von mindestens 2 Mol Phosphoroxychlorid pro Mol Dichloranilin zur Reaktion gebracht und das Reaktionsgemisch durch Abdampfen vom überschüssigen Phosphoroxychlorid befreit wird, worauf das als Eindampfrest erhaltene Zwischenprodukt unmittelbar der Spaltung unterworfen und das so erhaltene 2-(2',6'-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin als Salz oder als freie Base gewonnen wird.

Lentia Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Chem. u. pharm. Erzeugnisse-Industriebedarf



O.Z. 557

1974 02 18

409842/1082

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.